

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

—
PARIS
—

(11) N° de publication :

2 528 834

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction.)

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 82 10510

(54) Sels d'ammonium quaternaires d'amines cycliques disubstituées en α et α' par des groupes phényl-carbamoyls éventuellement substitués sur le phényl, et médicaments à action antiarythmique comportant lesdits sels.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ⁹). C 07 D 207/10; A 61 K 31/40, 31/445, 31/535;
C 07 D 211/60, 265/30.

(22) Date de dépôt..... 16 juin 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 51 du 23-12-1983.

(71) Déposant : Société anonyme dite : SANOFI — FR.

(72) Invention de : Henri Demarne et Georges Callet.

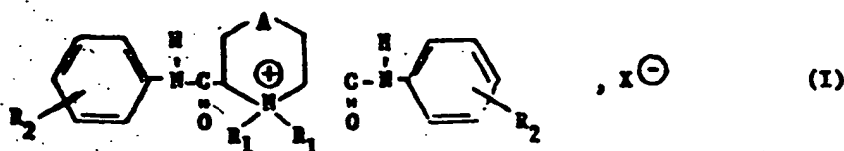
(73) Titulaire :

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés hétérocycliques dicarboxyliques présentant notamment des propriétés thérapeutiques importantes pour le traitement de l'arythmie.

Les nouveaux produits selon l'invention répondent

5 à la formule générale :



10 dans laquelle :

- A représente une liaison formant ainsi un hétérocycle à cinq atomes, un radical $-CH_2-$ ou un atome d'oxygène,
- R_1 représente un alkyle inférieur,
- R_2 qui peut être présent une ou plusieurs fois comme substituant du noyau
- 15 aromatique représente un atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ou CF_3 , et
- X^- représente un anion d'un acide minéral, par exemple un anion halogéné ou sulfate.

20 Par alkyle ou alcoxy inférieur on entend des groupes contenant 1 à 5 atomes de carbone, ces atomes de carbone formant une chaîne linéaire ou branchée.

Les composés (I) qui présentent deux atomes de carbone portant quatre substituants différents peuvent exister sous la forme de deux isomères géométriques : un isomère cis et un isomère trans. Ces

25 isomères sont des composés selon l'invention.

Les produits de formule (I) sont préparés par quaternisation des amines tertiaires correspondantes (4). Ces amines peuvent être obtenues par deux procédés à partir d'un dérivé d'un diacide convenable.

30 Le premier procédé consiste à réaliser, selon un procédé connu, le dérivé dibromé du dichlorure d'acide (1) du diacide ; ledit dérivé dibromé est isolé sous la forme du diéthylester (2).

Par action sur ce diester d'une amine primaire R_1NH_2 on obtient le diester cyclique (3) ; ce diester cyclique est ensuite traité par un dérivé substitué convenable de l'aniline pour donner le dia-

35 mide (4).

Ce procédé est représenté sur le schéma réactionnel A.

Le diamide (4) est un mélange des isomères cis et trans qu'il est possible de séparer et d'isoler par chromatographie.

Par quaternisation du diamide (4) à l'aide d'un halogénure d'alkyle ou d'un sulfate d'alkyle, on obtient les produits de formule (I).

5 Lorsque n est égal à 2 il est également possible d'obtenir le composé (I) de forme cis en isolant dès le départ, selon une méthode connue, l'isomère méso du mélange des isomères du composé dibrome (2) ; ledit isomère permet ensuite d'obtenir, par le procédé décrit, du produit (3) sous sa forme cis , du produit (4) également sous sa forme cis et enfin du
10 produit de formule (I) de forme cis.

Le second procédé, représenté sur le schéma réactionnel B, consiste à traiter le dichlorure d'acide avec un agent de bromation puis, sans isoler le produit intermédiaire dibromé 5, à traiter le mélange par une aniline éventuellement substituée pour obtenir le dianilide (6) sous forme
15 d'un mélange d'isomères.

Par réaction d'une alkylamine sur ledit mélange on forme l'hétérocycle et l'on obtient un mélange d'isomères de produits de formule (4).

Comme dans le premier procédé, le mélange est séparé en ses constituants puis quaternisé pour conduire aux composés de formule (I).

20 Selon l'invention, on propose également des compositions thérapeutiques renfermant, avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ; de telles compositions sont notamment utiles pour le traitement des troubles du rythme cardiaque.

Dans le tableau I ci-après, on indique, de façon non limitative, certains des produits selon l'invention.
25

Les exemples ci-après illustrent le procédé de préparation du produit (I).

EXEMPLE 1

a) Cis - bis (phénylcarbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine.
30 (composé 4 $R_1 = CH_3$ $R_2 = H$ isomère cis)

On porte à 170°C durant 30 min et en distillant l'éthanol formé, le mélange de :

10 g de cis - bis (éthoxycarbonyl)-2,5 méthyl-1, pyrrolidine
($R_1 = CH_3$, isomère cis)
35 33 g d'aniline
0,2 g de sodium

Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau et extrait avec de l'éther. On lave la phase organique avec de l'eau, sèche sur sulfate de sodium puis évapore le solvant à siccité. L'huile résiduaire est cristallisée par trituration avec de l'éther isopropylique. Le solide jaune ainsi obtenu, est recristallisé dans l'acétate d'éthyle poids 3,7 g F_c : 184°C.

b) Si à la place du produit de départ sous forme d'isomère cis on utilise ce même produit de départ sous forme d'un mélange cis et trans, on obtient un produit final qui est également un mélange de produit cis et de produit trans.

EXEMPLE 2

Trans - bis (phénylcarbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine
(composé 4 $R_1 = CH_3$ $R_2 = H$ isomère trans)

On dissout 1 g du mélange cis trans de dianilide 4 obtenu ci-dessus dans le minimum de chlorure de méthylène et verse la solution sur une colonne de 30 g de silice. On élue avec 2 litres d'éther isopropylique (fraction 1) puis avec 3 litres d'éther éthylique (fraction 2).

Par évaporation du solvant de la fraction 1, on obtient 0,3 g d'isomère trans pur F_c : 220°C.

Par évaporation du solvant de la fraction 2, on obtient 0,3 g d'isomère cis pur. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle F_c : 184°C.

EXEMPLE 3

Iodométhylate de trans - bis - (phénylcarbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine (CN 7240)

On chauffe 20 heures à 100° dans un autoclave le mélange de :
0,6 g de trans bis - (phénylcarbamoyl)-2,5 méthyl-1pyrrolyl
5 ml d'iodure de méthyle.

On évapore ensuite à siccité et reprend le résidu dans l'éther. On essore le solide et recristallise dans l'eau distillée (20 ml). On obtient des cristaux F_c : 195 - 7°C

EXEMPLE 4

Iodométhylate de cis bis - (phénylcarbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine (CN 7156)

On opère comme dans l'exemple 3 en remplaçant comme produit de départ l'isomère trans par l'isomère cis. On obtient des cristaux F_c : 200°C (eau).

EXEMPLE 5

Chlorométhylate de cis bis-(phénylcarbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine (CM 7190).

5 L'iodométhylate CM 7156 obtenu à l'exemple 4 est fixé sur une résine échangeuse d'ion puis élue par l'acide chlorhydrique. Par évaporation, on obtient le chlorométhylate, cristaux F_c : 222°C (eau).

EXEMPLE 6

Iodométhylate de trans bis-(xylyl-2,6 carbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine (CM 7288)

10 a) cis,trans bis-(xylyl-2,6)-1,8 dibromo-3 diaza-1,8 dioxo-2,7 octane (composé $6 R_2 = di CH_3 - 2,6$)

22,5 g de dichlorure d'adipyle et 0,05 g de peroxyde de benzoyle sont traités à 95-100°C en 4 h 30 par 15,5 ml de brome. Après la fin de l'addition, on chauffe 2 heures à 100°C puis on reprend l'huile brunâtre
15 obtenue dans 40 ml d'éther isopropylique.

On ajoute à -30°C en 1 heure cette solution à une solution 62,5 g de xylylidine - 2,6 dans 300 ml d'éther isopropylique. On agite ensuite pendant 1 heure en laissant progressivement remonter la température jusqu'à 20°C. On essore le solide qui s'est séparé et lave avec de l'éther isopropylique puis avec de l'éthanol. Après séchage sous vide, on obtient le produit
20 attendu. Poids 49 g d'un solide rosé.

b) trans bis-(xylyl-2,6 carbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine.

On dissout 10,2 g du composé obtenu précédemment dans 800 ml de méthanol puis on ajoute d'un coup 1,9 g de méthylamine. On chauffe 20 heures
25 à 100°C puis on évapore à siccité. On reprend le résidu dans l'eau et le chlorure de méthylène.

On sépare la phase organique, lave avec de l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On obtient une huile qu'on dissout dans l'éther isopropylique et chromatographie sur silice. On obtient en tête un composé cristallisé F_c : 265-7°C avec décomposition qui est le produit attendu (isomère trans).
30

c) CM 7288 : on opère avec le produit obtenu ci-dessus ainsi qu'il est indiqué dans l'exemple 3 pour obtenir l'iodométhylate isomère trans. F_c : 280-1°C (eau).

EXEMPLE 7

Iodométhylate de cis bis-(xylyl-2,6 carbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine (CM 7286).

a) Cis bis-(xylyl-2,6 carbamoyl)-2,5 méthyl-1 pyrrolidine.

On isole l'isomère trans du mélange décrit dans l'exemple 6b et le résidu est cristallisé deux fois dans l'alcool éthylique. Le produit cristallin obtenu a une température de fusion P_c de 219-221°C.

b) CM 7286

Le procédé indiqué dans l'exemple 3 est appliqué au produit précédemment obtenu et l'on obtient l'isomère cis de l'iodométhylate. Ce produit, après recristallisation dans l'eau, a une température de fusion P_c de 221-222°C.

EXEMPLE 8

En suivant le procédé décrit dans l'exemple 6 avec diverses anilines substituées, on a obtenu les produits mentionnés dans le tableau II ci-après.

Les diamides obtenus sont des mélanges des isomères cis et trans ; chaque isomère a été isolé par chromatographie.

En suivant le procédé de l'exemple 3, on a obtenu les produits mentionnés dans le tableau III ci-après.

EXEMPLE 9

Iodométhylate de cis et trans bis-(phénylcarbamoyl)-2,6 méthyl-1 pipéridine (CM 7322 et CM 7323).

a) On chauffe pendant 20 heures à 80°C un mélange de 10 g de bis(phénylcarbamoyl)-2,6 dibromo-1,5 pentane, 15 g de méthylamine et 1 g d'iodure de sodium dans 250 ml de benzène anhydre. Le mélange obtenu est évaporé à sec et le résidu est repris à l'eau puis au chlorure de méthylène.

La phase organique est séparée, lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de sodium. La solution est évaporée à sec et le résidu dissous dans l'éther isopropylique puis élué sur une colonne chromatographique contenant de la silice.

En utilisant un mélange d'éther isopropylique et d'éther éthylique, on obtient d'abord l'isomère trans (température de fusion 186-188°C après recristallisation dans le benzène) puis l'isomère cis (température de fusion 210-212°C après recristallisation dans l'acétate d'éthyle).

b) En utilisant le procédé décrit dans l'exemple 3, on prépare les iodométhylates correspondants :

CM 7322 : isomère cis ; température de fusion 265-270°C après recristallisation dans l'eau.

CM 7323 : isomère trans ; température de fusion 265-270°C après recristallisation dans l'alcool éthylique.

EXEMPLE 10

Iodométhylate de cis et trans bis(phénylcarbamoyl)-3,5 méthyl-1 morpholine (CM 7314 et CM 7334).

a) On traite avec 14,5 g de brome pendant 3 h 30 à 95-97°C un mélange de 7,9 g du dichlorure de l'acide 3,3'-oxydipropionique et 0,09 g de peroxyde de benzoyle. Le mélange obtenu est chauffé pendant 30 min à 95°C. L'huile obtenue est traitée trois fois par 10 ml d'éther anhydre puis évaporée. Le résidu est dissous dans 40 ml d'éther anhydre et cette solution est ajoutée rapidement à -60°C à une solution de 20,6 g d'aniline dans 200 ml d'éther anhydre.

Le mélange est agité pendant 1 heure alors que sa température monte graduellement jusqu'à 20°C ; on y ajoute 600 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 % et 100 ml d'éther isopropylique puis le mélange est agité pendant 1 heure.

Le solide précipité est filtré et lavé à l'eau (trois fois) et à l'isopropyléther. Après séchage sous vide le produit obtenu a une température de fusion de 220-223°C.

b) Bis(phényl-carbamoyl)-3,5 méthyl-4 morpholine.

On chauffe pendant 22 heures à 80°C un mélange de 13,3 g du produit obtenu ci-dessus, de 0,4 g d'iodure de potassium et de 42 g de méthylamine dans 300 ml de benzène.

Après refroidissement, le mélange est mélangé à de l'eau puis extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé à sec.

On obtient une huile et les isomères sont séparés par chromatographie sur silice ; le liquide d'élution est l'acétate de vinyle.

L'isomère cis est un produit cristallisé ayant une température de fusion de 201°C après recristallisation dans un mélange d'éther isopropylique et de méthanol.

L'isomère trans est un produit cristallin ayant une température de fusion de 210°C après recristallisation dans un mélange d'éther isopropylique et de méthanol.

c) CM 7314 et CM 7334

Selon le procédé décrit dans l'exemple 3, on prépare les iodométhylates des deux isomères décrits ci-dessus.

Isomère cis CM 7314 : température de fusion 190-191°C après recristallisation dans un mélange méthanol-chlorure de méthylène

Isomère trans CM 7334 : température de fusion 188-189°C après recristallisation dans le méthanol.

Les produits selon l'invention ont été étudiés pour leur influence dans les cas d'arythmies.

Description sommaire de la méthode d'obtention de troubles du rythme ventriculaire compliquant un infarctus expérimental du myocarde chez le chien.

Le principe de cette méthode consiste à créer chez le chien des troubles du rythme ventriculaire en provoquant chez l'animal un infarctus expérimental. Celui-ci est obtenu par l'introduction dans l'artère interventriculaire antérieure ou dans l'artère circonflexe d'un petit cylindre composé de 5 à 6 spires de fil de laiton.

On enregistre et analyse alors en continu l'électrocardiogramme du chien permettant de détecter les complexes ventriculaires élargis ou extrasystoles ainsi que la tachycardie éventuelle. Lorsque les troubles du rythme sont établis, on injecte alors au chien la substance à tester. La disparition des troubles du rythme ou l'amélioration du rapport :

$$\frac{\text{nombre de complexes anormaux}}{\text{nombre de complexes sinusaux}}$$

permet d'évaluer l'activité du médicament.

Des substances de référence sont administrées pour comparaison.

Résultats

Le CM 7156 a été testé 6 fois chez 3 chiens à la dose de 5 mg/kgiv. Il s'est révélé doué de propriétés antiarythmiques certaines (supérieur à la lidocaïne à la même dose et dans les mêmes conditions expérimentales - puisqu'il ramenait le rythme en commande sinuassale pour des durées de 4 à 20 minutes.

Il a été testé sur la conduction intracardiaque (électro-gramme hisien) pour des doses de 5 et 10 mg/kgiv à la plus faible dose, (qui se révèle antiarythmique) le CM 7156 n'a aucune répercussion aussi bien sur le temps de conduction sus-hisienne que sous-hisienne, à 10 mg/kgiv, on note un changement modéré du temps de conduction sus-hisienne alors que la conduction sous-hisienne est inchangée.

Le CM 7156 ne modifie pas la durée, ni la phase zéro des potentiels d'action monophasiques ventriculaires pour les doses de 5 et 10 mg/kgiv chez le chien.

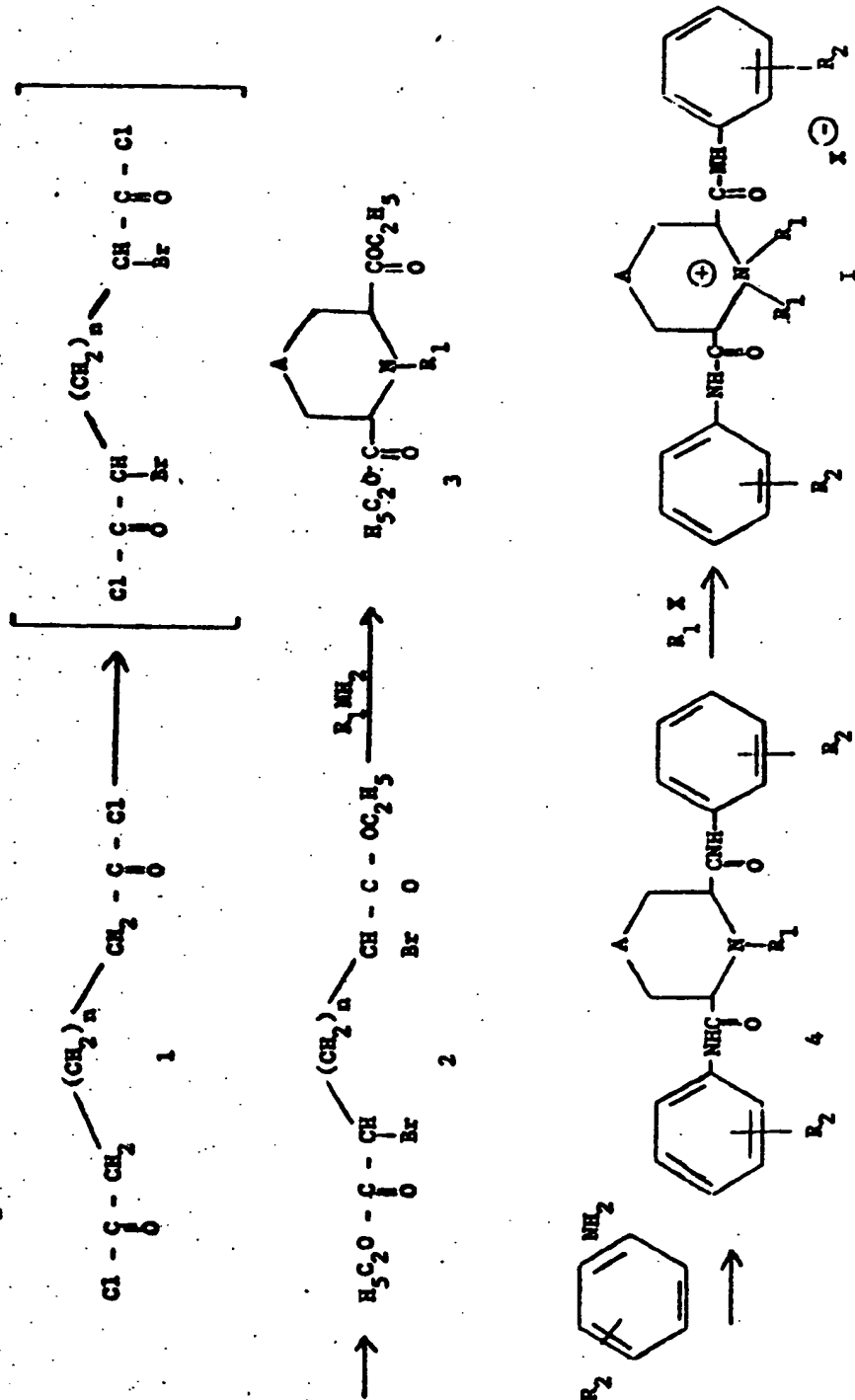
Le CM 7240 présente des effets antiarythmiques nets sur les troubles du rythme ventriculaire compliquant un infarctus chez le chien, pour des doses de 2,5 mg/kgiv (3 fois) et 5 mg/kgiv (1 fois) durant environ 30 minutes.

Ces résultats conduisent à préconiser les produits de l'invention pour la correction des troubles du rythme ventriculaire d'origine ischémique en thérapeutique humaine.

Le rétablissement du rythme sinusal peut être obtenu chez l'homme avec des doses totales de 75 à 150 mg de principe actif administrées par voie intraveineuse. A titre d'exemple, on peut préparer des ampoules injectables ayant la composition :

CM 7156	0,050 g
chlorure de sodium	0,004 g
eau pour préparations injectables 5 ml	

$n = 2$ ou 3
 $A = CH_2$ ou liaison



SCHEMA REACTIONNEL B

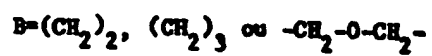
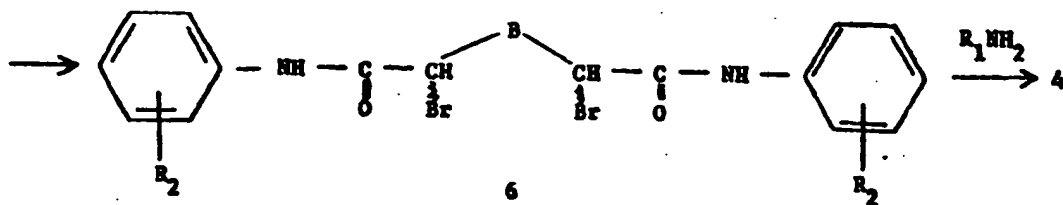
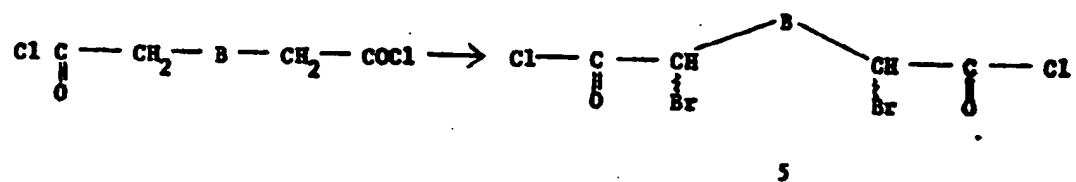
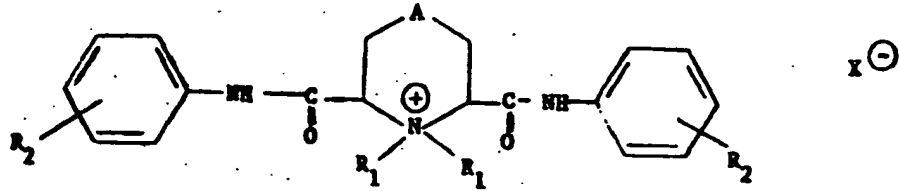
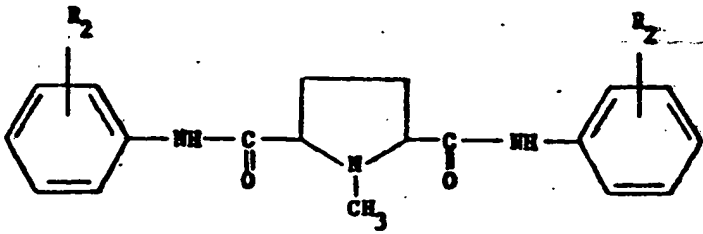


TABLEAU I

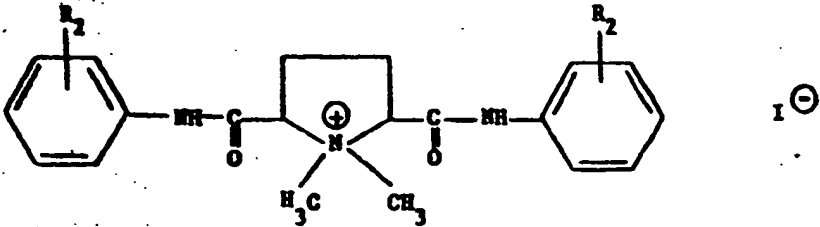
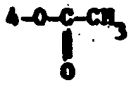
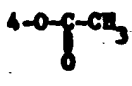
						
CODE n°	A	R ₁	R ₂	X ⁻	Isomère	Température de fusion °C (solvent de recristallisation)
CM 7156	liaison	CH ₃	H	I ⁻	Cis	200 - 201 (eau)
CM 7240	liaison	CH ₃	H	I ⁻	Trans	195 - 7 (eau)
CM 7190	liaison	CH ₃	H	Cl ⁻	Cis	222 (eau)
CM 7286	liaison	CH ₃	2 - CH ₃ 6 - CH ₃	I ⁻	Cis	221 - 2 (eau)
CM 7288	liaison	CH ₃	2 - CH ₃ 6 - CH ₃	I ⁻	Trans	280 - 1 (eau)
CM 7295	liaison	CH ₃	4 - Cl	I ⁻	Trans	288 - 290 (eau)
CM 7298	liaison	CH ₃	4 - Cl	I ⁻	Cis	232 (acétate d'éthyle)
CM 7300	liaison	CH ₃	2 - Cl 6 - Cl	I ⁻	Trans	255-7 (acétate d'éthyle)
CM 7301	liaison	CH ₃	2 - Cl 6 - Cl	I ⁻	Cis	228 (méthanol)
CM 7395	liaison	CH ₃	4-O-C(=O)-CH ₃	I ⁻	Trans	142 (eau)
CM 7396	liaison	CH ₃	4-O-C(=O)-CH ₃	I ⁻	Cis	213 (chlorure de méthylène)
CM 7322	-CH ₂ -	CH ₃	H	I ⁻	Cis	265 - 270 (eau)
CM 7323	-CH ₂ -	CH ₃	H	I ⁻	Trans	265 - 270 (éthanol 96°)
CM 7314	-O-	CH ₃	H	I ⁻	Cis	190 - 191 (méthanol)
CM 7334	-O-	CH ₃	H	I ⁻	Trans	188 - 189 (méthanol)
CM 7627	liaison	CH ₃	3 CF ₃	I ⁻	Trans	220 - 222 (acétate d'éthyle)
CM 7682	liaison	CH ₃	3 CF ₃	I ⁻	Cis	198 - 200 (acétate d'éthyle)

TABEAU II

			
CODE n°	R ₂	Isomère	Température de fusion °C (solvant de recristallisation)
CM 7294	4 - Cl	Cis	187 (acétate d'éthyle)
CM 7311	4 - Cl	Trans	305 (eau)
CM 7296	2 - Cl 6 - Cl	Trans	268 - 9 (isopropyléther)
CM 7397	2 - Cl 6 - Cl	Cis	245 (éthanol)
-	4 - OH	-	(1)

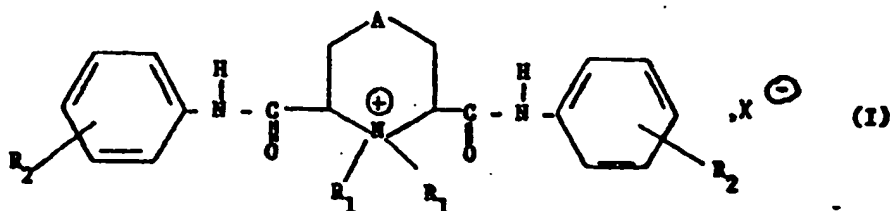
(1) Ce produit a été isolé à l'état de diacétate et le mélange séparé en isomère cis et trans.

TABLEAU III

			
CODE n°	R ₂	Isomère	Température de fusion °C (solvent de recristallisation)
CM 7295	4 - Cl	Trans	288 - 290 (eau)
CM 7298	4 - Cl	Cis	232 (acétate d'éthyle)
CM 7300	2 - Cl 6 - Cl	Trans	255 - 7 (acétate d'éthyle)
CM 7301	2 - Cl 6 - Cl	Cis	228 (méthanol)
CM 7395		Trans	142 (eau)
CM 7396		Cis	273 (chlorure de méthylène)

REVEN DICATIONS

1. Nouveaux produits chimiques de formule :



dans laquelle

- 10
- A représente une liaison formant ainsi un hétérocycle à cinq atomes, un radical CH_2 ou un atome d'oxygène,
 - R_1 représente un alkyle inférieur,
 - R_2 qui peut être présent une ou plusieurs fois comme substituant du noyau aromatique représente H, un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou CF_3 , et X représente un anion d'un acide minéral, par exemple un anion halogéné ou sulfaté.

13

2. Procédé de préparation des produits de formule I, caractérisé en ce que l'on quaternarise, à l'aide d'un halogénure d'alkyle ou d'un sulfate d'alkyle les diamides correspondants.

3. Médicaments nouveaux destinés à combattre l'arythmie, caractérisés en ce qu'ils contiennent une substance active qui est un produit

20

de formule I.

4. Médicaments selon la revendication 3 caractérisés en ce qu'ils sont utilisés par voie injectable intraveineuse et qu'ils sont employés en dose de 10 à 150 mg.